

イソニコチン酸ヒドラジット投与により結核患者に 発現するヘルクスハイマー反応類似現象 の発生機転に関する実験的研究

若 井 喜 久 哉

札幌医科大学病理学教室 (指導 新保教授・小野江教授)

Experimental Studies on the Pathogenesis of the Phenomenon Similar to Herxheimer Reaction Observed in Tuber- culous Patient Following INAH Injection

By

KIKUYA WAKAI

Department of Pathology, Sapporo University of Medicine
(Directed by Prof. K. SUMPO & Prof. T. ONOE)

Isonicotinic acid hydrazide. (以下 INAH と略記)
が結核治療剤として登場して以来、本剤は Streptomycin (以下 SM と略記) や PAS とともに有力な抗結核剤として大いに認められている現況である。しかしその副作用や耐性菌の出現についてもまた多くの報告がなされている。

この副作用としてあげられている中で、INAH 投与初期の一過性の発熱がある。臨床家は早くからこの存在に気がついていたのであつて、わが国の砂原¹⁾、後藤、イタリアの Monaldi²⁾、Reale³⁾ 及び Fegiz⁴⁾、ドイツの Klee⁵⁾ がかような発熱について簡単に記載している。砂原はこれを図示して、投与後 2~5 日までの 38°C 以上に及ぶ発熱が起り、これが 6 日以後では急に下熱し平熱になると記している。アメリカ合衆国の A report of the Committee on therapy も 1954 年 2 月の報告で、本剤使用による皮膚炎、悪感、発熱、喘息等の一連のアレルギー反応について報告している。

しかしながら、この本態に関する実験的追求はなされていない。私は病理組織学的立場からこの本態をつかみ得ないかと実験を行つたのである。

実験材料及び実験方法

体重 300 g 内外のツ反応陰性健康雄海豚 13 匹を使用、このおのおのに仲野株人型結核菌 1/100 mg を可及的右心室に入るように心臓内に注入、30 日を経て 3 匹を殺し、肺に無数の中心軟化性粟粒結核があるのを確めた後、これを 3 群に分け、1 群を放置群とし、1 群に SM 30 mg、1 群に INAH 10 mg を連日皮下注射し、翌日から毎日 1 匹宛 (但し、放置群のみは隔日) を屠殺して、肉眼的所見について調べた後、臓器を 10% フォルマリンに固定し、パラフィン切片となし、ヘマトキシリネオゾン染色、ツンギーソン染色及び結核菌染色等によつて組織学的所見を調べた。

一方臨床的検索として、体温計を可及的深く海豚直腸内に挿入して体温を測定した。

実験成績

1) 体温について：

実験開始前の体温は、SM 群の平均、38.9°C、INAH 群は平均 38.8°C、放置群は、38.75°C であつた。注射開始 2 日目の体温は SM 群は 37.9°C 強と降下著明、INAH 群は 1 匹が 36.7°C と異常な体温であつた以外は 39.7°C 強と著しい発熱を認めた。第 2 日目の放置群の体温は 38.9°C であつた。第 3 日目に SM 群及び INAH 群の各 1 匹が死亡した

1) 砂原：日本医師会雑誌 29, 21 (1953).

2) Monaldi：Arch. tisol., Napoli, 7, 184 (1952).

3) Reale：Minerva med., Torino, 43, 1099 (1952).

4) Fegiz：Minerva med., Torino, 43, 1127 (1952).

5) Klee：Dtsch. med. Wschr. 77, 573 (1952).

が、この時の他の海猿の体温は SM 群が 39.0°C, INAH 群は 39.3°C, 放置群は 38.8°C で INAH 群が依然として最高であり、第 4 日目では SM 群 39.3°C, INAH 群 39.6°C 放置群は 39.2°C で INAH 群は高熱を持続した。

さらに第 5 日目になると、SM 群 38.7°C 放置群 38.8°C, INAH 群は 38.2°C で今までの高熱は急速に下降した。

2) 肉眼的所見:

実験開始時の所見: 肺には多数の中心軟化せる粟粒大結節がみとめられ、これは一部では融合している。脾にも半透明の細結節を認め、肝には僅かの小結節を認めるのみである。脾の重さは 1.4 g であった。

(以下肉眼所見は大差ないので簡単に記す)

注射開始後第 2 日目の所見

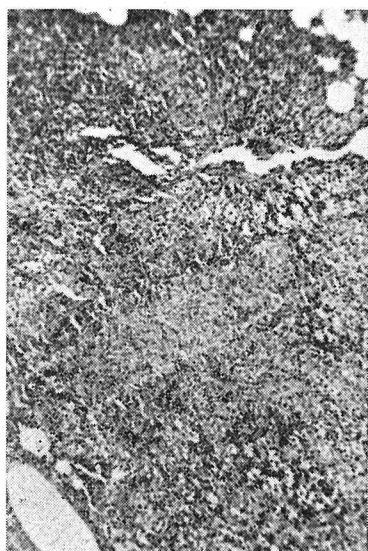
SM 例: 肺には極めて多数の結核結節を認め、広汎に融合形で、脾には甚だ小さい結節を多数にみる。脾の重さは 2.05 g であった。

INAH 例: 肺には粟粒大の結節を多数に認め一部では融合性である。脾には細顆粒状結節を無数に認めるが、重さは 0.7 g であった。

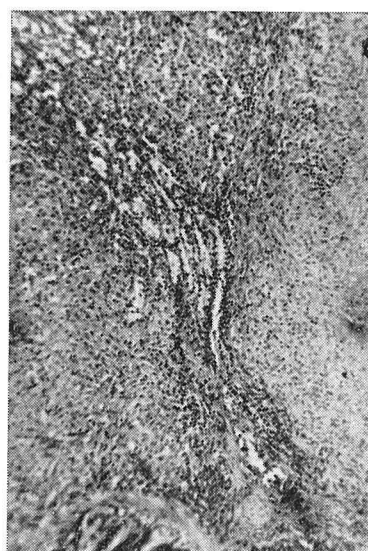
肝は赤紫色で充血高度であるが、結節をみとめなかつた。

注射開始後第 3 日目の所見

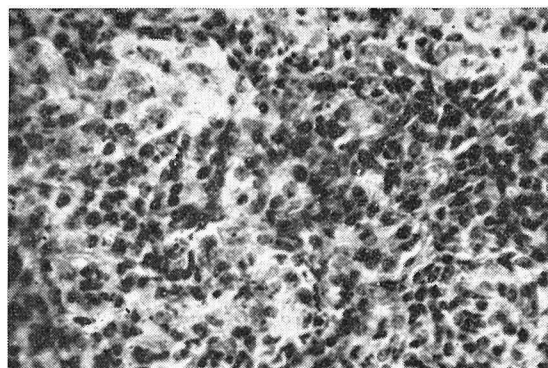
SM 例: (死亡例) 中心軟化せる粟粒～半米粒大結節が多数に肺に認められ、脾は重さ 1 g であるが、細小結節を甚だ多数にみとめた。



ストマイ投与 第 3 日目
滲出液の吸収及び結
核結節の縮小



放置例 第 2 日
限局性乾酪化病巣



INAH 投与 第 3 日目
乾酪巣周辺部では白血球その他の
細胞浸潤をみとめる

INAH 例：(死亡例) 肺は半透明粟粒大結節で殆ど占められて、一部に中心軟化もみられる。脾は 1.1 g で小結節を多数に認めた。

放置例：肺は結節の融合著明のため、殆ど灰白肝変化している。脾は 1.9 g で比較的平滑である。

注射開始後第 4 日目の所見

SM 例：肺の粟粒結節は程度軽く、数も中等度であつた。脾も表面が比較的平滑で重さは 1.5 g であつた。

INAH 例：肺においては結節が融合し、灰白肝変を思わせる。脾の結節は細顆粒状で重さは 2.0 g である。

注射開始後第 5 日目の所見

SM 例：肺には中心軟化した大小の結節が多数に認められた。脾には細顆粒状に結節が無数に見られる。重さは 1.6 g である。

INAH 例：肺では大小の結節が甚だ多数で一部中心軟化している。脾は 1.8 g で細顆粒状であつた。

放置例：肺の結節は融合形で中心部は乾酪軟化状であつた。脾には小結節多数を認め、重さは 0.85 g である。

3) 組織學的所見：

実験開始時の所見：

肺：多数の中心乾酪化結核結節を認めるが、比較的限局性で周辺部は疎鬆であつて、肺胞壁は肥厚していて、白血球、リンパ球の軽度の浸潤を認める。充血も軽度である。結核菌は乾酪部には集簇性に最も多数にみられ、周辺部にも中等度に認められる。

脾：殆ど全組織が類上皮細胞結節化していて、中には 2～3 個の大きな乾酪壊死巣を形成しているところも認められる。濾胞の健全なものはない。結核菌はいずれの場所でも中等度に認められる。

肝：中心静脈及び、グリソン鞘に一致して多数の小類上皮細胞結節が認められ、菌も必ず 1～数個認めた。

注射開始後第 2 日目の所見

SM 例：

肺：多数且つ大きい乾酪化巣を多数に認めるが、限局性である。周辺部に充血を認め、白血球の浸潤を軽度に認める。結核菌は乾酪部のみならず、周辺部でも集合性で多数に認められる。

脾：周辺性に白血球浸出を認める中心乾酪化大類上皮細胞結節の外、大小の類上皮細胞結節を多数に認めるが、比較的疎鬆化している。結核菌は肺同様周辺部にも多いが、程度は中等度である。

肝：多数の小結核結節及び充血がみられ、菌は病巣部に散在性に認められる。

INAH 例：

肺：SM 例同様の乾酪化結核巣を認めるが、この病巣周

辺部における白血球及び小円形細胞浸潤、肺胞内上皮脱落等が強く、一般に充血が著明である。結核菌は乾酪巣内に多量であるが、周辺に行くに従つて少なくなる。

脾：脾の病巣辺部のリンパ球、その他の小円形細胞浸潤が比較的強い。菌は乾酪化せる中心部では極めて多いが、類上皮細胞を主体として、壊死に陥らない程度の結節では僅かに認められるに過ぎない。

肝：多数の小結核結節があるが、充血強度で、類上皮細胞の空泡変性、小円形細胞の浸潤をみとめる。結核菌は SM 例に比べると少ない。

注射開始後第 3 日目の所見

SM 例 (死亡例)：

肺：一般に充血が強い。乾酪巣の縮小を示す病巣が多数見られ、周辺部は線維性で軽度のリンパ球の浸潤を認める。結核菌は乾酪層には甚だ多数にみとめられるが、周辺部でも散在性に見られる。

脾：類上皮細胞結節は一般に疎性化する Hemosiderosis が認められ、菌は萎縮性で、且つ散在性で各病巣に 1～3 個みられた。

肝：縮小せる類上皮細胞結節を多数に認める。菌は極めて散在性で且つ萎縮型である。

INAH 例：(死亡例)

肺：乾酪化結核巣の広汎に亘るものを多数に認めるが、本例も一般に充血が強く、出血もみとめられ、周局炎が強度である。血管周囲に白血球、単核球の浸潤を認め、乾酪層周辺部の充血高度である。結核菌は乾酪層にのみ多く認められるが、周辺部滲出炎及び充血をみとめるところでは殆ど認められない。

脾：類上皮細胞結節は比較的疎性化し、強い充血がみとめられ、洞内に白血球を認める。結核菌を認めない。

肝：多数の小結節を認め、一般に肺脾同様の強い充血を認める。菌は各病巣に散在性にみとめた。

注射開始後第 4 日目の所見

SM 例：

肺：類上皮細胞結節が多数に認められるが、比較的限局性である。菌も散在性に極めて僅かに認められる。

脾：縮小した結節を認める。菌は陰性である。

肝：一般に結核病巣は疎性化する。結核菌は散在性であるが、病巣辺部にも認められた。

INAH 例：

肺：中心が乾酪化に陥つた大きな病巣を認めるが、その周辺部の肺胞内及び胞隔に白血球及び単核球の滲潤、気管支内に脱落上皮と Exsudation をみとめる。血管及び細気管支周囲に主としてプラズマ細胞及びリンパ球の集団が見られる。一般に充血が強い。結核菌は乾酪化せる部分で

は極めて多いが、周辺部では極めて散在性で殆ど認められぬほどである。

脾：甚だ多数の結核結節がみとめられ、中心部は乾酪化を起しているものが多い。充出血を伴ない、洞の拡張が著明で白血球浸潤をみとめる。菌は肺同様乾酪部にのみ極めて多く認められた。

肝：類上皮細胞の空泡変性をみとめた。軽度の充血及びリンパ球の浸潤がみられた。菌は散在性で少ない。

注射開始後第5日目の所見

SM 例：

肺：第4日目の所見と同様で限局性病巣をみとめた。菌は病巣部に中等度にみとめられる。

脾：一般に線維性で病巣は限局性で、菌は散在性である。

肝：第4日目の所見と同様に病巣は疎性化するが、菌は周辺部にも散在性ながらみとめられる。

INAH 例：

肺：融合した大きな結核結節をみとめるが、ここでは充血水腫がみられ、類上皮細胞は疎性化し、気管支には脱落上皮の他、滲出液や核萎縮せる大きな円形細胞のかたまりがみられる。結核菌は結節の中心乾酪化の部分にのみ中等度に証明せられる。

脾：白血球浸潤や充血がある他、第4日目の所見と大体同様であるが、菌は極めて少なく且つ萎縮状である。

肝：大小の結節をみとめるが、この部分に充血がある。病巣の細胞は一部退行変性に陥入っている。菌は結節の中心部に僅かに認められる。

総括並びに考按

以上の実験成績を総括するに先ず体温では、INAH 使用群の著明な早期上昇、SM 群では開始直後の明かな下降を認めた。

組織学的には、INAH 例では 1) 病巣周辺部の滲出炎及び充血並びに病巣の疎性化 2) 病巣辺部の結核菌の著しい減少が見られた。

SM 例では 1) 結核結節の萎縮、縮小ないし疎性化 2) 結核菌の一般的萎縮減少の傾向を認めた。

以上の総括から本研究について考えるに、先ず臨床的主要症状である発熱という現象と、病理組織学的に観察された INAH 群における病巣周局炎及び充血等の現象がいかに

なる機序に基づくものであるかが問題となる。

既に INAH 及びこれと同系統の薬物の薬理作用特に中毒副作用については、Robitzek 等⁶⁾は副作用が Prostimine の投与で抑制されたことから、この作用が中枢性で自律神経刺激によるものであろうと報告した。

しかしながら W.M. Beuson 等⁷⁾はコリン性気管支痙攣に対して著しい緩解作用を示すという例外的事実以外には、自律神経刺激剤という証拠はないとし、松家⁸⁾も蛙心臓に対する研究で、INAH の作用が自律神経刺激性よりはむしろ心筋に対する直接作用と結論している。また一般薬理学的実験においては、中毒量までも使用するのが常であるが、W. Steenken 等⁹⁾によれば海豚に対する注射の最大耐過量は、INAH 35 mg/kg 6 週間連続筋肉内注射であつて、本研究に用いた 10 mg 1 日 1 回皮下注射の量は中毒量とは考え難い。

以上のような考えを以つて速断することは猶論があるところであろうが、かような自律神経性刺激や単なる薬物中毒作用による副作用だけでは臨床的の発熱という現象が規定されるものでないとすれば、われわれは本研究の病理学的検索の結果に基づいて、かの梅毒患者にサルバルサン注射時におこるヘルクスハイマー反応類似の現象が、結核菌一殊に薬剤の最も多量に行き、薬物自体の作用として充血が強く起つている肺病巣を初め各臓器病巣で起ると考えざるを得ない。

即ちわれわれの研究では肺の乾酪層周辺部では、強度の充血浮腫が起るとともに、白血球その他小円形細胞の胞隔及び肺胞内浸潤、肺胞上皮脱落等の滲出炎を認めるとともに、逆に SM 例とは異なつて結核菌の消長検索の結果では、乾酪化に陥入つた病巣中心部では甚だ多くの結核菌がみられるにもかかわらず、周辺の滲出性の部分では菌は非常に少ないか、殆ど認められなかつたのである。

これは強い殺菌力をもっている INAH が菌破壊とともに、毒素または分解産物を生じ、即ち、いわゆる Tuberculinisation が起つて、それがアレルギー性変調を来している病巣に仿いて局所的過敏反応を起し、一方全身反応として一過性発熱を示したものと考えられる。

翻えつて Parolma¹⁰⁾は INAH の作用機序について先ずヘルクスハイマー様の反応が起り、次いで基礎代謝の低下が起るという仮説を立てている。これはわれわれの実験と照らし合わせて興味が深い。

6) Robitzek et al.: Am. Rev. Tuberc. 65, 402 (1952).

7) Beuson, W. M. et al.: Am. Rev. Tuberc. 65, 376 (1952).

8) 松家：札幌医誌 3, 218 (1952).

9) Steeken, W. et al.: Am. Rev. Tuberc. 65, 365 (1952).

10) Parolma: Ed. Sivière の Rev. de la Tuberc. 17, 130~139 (1953) より引用。

結 論

本実験においては、INAH 使用時の初期一過性発熱を検討するために、結核海狸について薬用量

の INAH を注射し、臨床的に発熱を起さしめ得た。病理組織学的にこの原因が、ヘルクスマイマー反応ようの作用に基づくものであろうと推論した。
(昭和 30. 4. 19 受付)

Summary

It is a well known fact that tuberculous patients, when treated with INAH, show a temporary pyrexia in the early stages of treatment. However, little information is available on the mechanism of this pyretic action of the drug.

In order to clarify this point, tuberculous guinea-pigs were treated with therapeutic doses of INAH. These presented a temporary pyrexia in the initial stage of treatment. The guinea-pigs were then sacrificed for examination of visceral organs.

Histologically, a development of an allergic reaction similar to that of Herxheimer reaction in syphilitic patients was observed.

From the above findings, it is suggested that temporary pyrexia may possibly be attributed to allergic reaction following said INAH injection.

(Received Apr. 19, 1955)